

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 996**

51 Int. Cl.:

C07F 9/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07732773 .2**

96 Fecha de presentación: **14.05.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2019832**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.02.2009**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de pirazolilaminoquinazolina que contienen un grupo fosfato**

30 Prioridad:

16.05.2006 GB 0609617

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

17.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

17.12.2012

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje , SE**

72 Inventor/es:

**PITTAM, JOHN, DAVID y
SEPENDA, GEORGE, JOSEPH**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 392 996 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de derivados de pirazolilaminoquinazolina que contienen un grupo fosfato

La invención se refiere a un nuevo proceso útil en la preparación de compuestos farmacéuticos tales como dihidrogenofosfato de 2-{etil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etilo (al que se hace referencia como AZD1152), que es un inhibidor de las quinasas aurora, que es útil en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer. En particular, la invención se refiere a un proceso para la preparación de las formas fosfato profármaco de ciertos inhibidores de quinasa aurora. La invención se refiere también a nuevos compuestos intermedios para uso en dicho proceso.

El cáncer (y otras enfermedades hiperproliferativas) se caracteriza por proliferación celular incontrolada que ocurre cuando se pierde la regulación normal de la proliferación celular. Esta pérdida parece ser en muchos casos el resultado de deterioro genético de los caminos celulares que controlan el progreso de una célula a lo largo de su ciclo celular.

En los eucariotas, se cree que una cascada ordenada de fosforilación de las proteínas controla el ciclo celular. Se han identificado varias familias de proteína-quinasas que juegan papeles críticos en esta cascada. La actividad de muchas de estas quinasas está incrementada en los tumores humanos en comparación con el tejido normal. Esto puede ocurrir por niveles incrementados de expresión de la proteína (por ejemplo como resultado de amplificación génica), o por cambios en la expresión de co-activadores o proteínas inhibidoras.

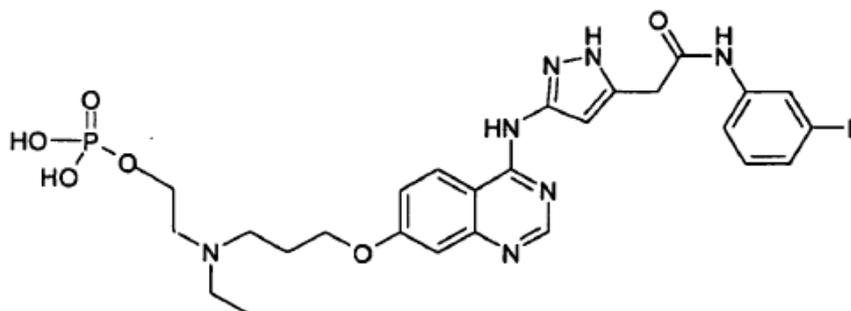
Los primeramente identificados, y estudiados más extensamente de estos reguladores del ciclo celular son las quinasas dependientes de ciclina (o CDKs). Más recientemente, se han identificado proteína-quinasas que son estructuralmente distintas de la familia CDK y se ha encontrado que juegan papeles críticos en la regulación del ciclo celular. Estas quinasas parecen ser importantes también en la oncogénesis e incluyen homólogos humanos de las proteínas aurora de *Drosophila* e Ipl1 de *S. cerevisiae*. Los tres homólogos humanos de estos genes aurora-A, aurora-B y aurora-C (conocidos también como aurora2, aurora1 y aurora3 respectivamente) codifican proteína-quinasas serina-treonina reguladas por el ciclo celular (resumido en Adams *et al.*, 2001, Trends in Cell Biology, 11(2): 49-54). Éstas exhiben un pico de expresión y actividad de quinasa a través de G2 y mitosis. Varias observaciones apuntan a la intervención de las proteínas aurora humanas en el cáncer. El gen aurora-A mapea al cromosoma 20q13, una región que está frecuentemente amplificada en tumores humanos que incluyen tumores de mama y tumores de colon. Aurora-A puede ser el gen diana principal de este amplicón, dado que el DNA de aurora-A está amplificado y el mRNA está sobreexpresado en más del 50% de los cánceres colorrectales humanos primarios. En estos tumores, los niveles de la proteína aurora-A aparecen notablemente elevados en comparación con el tejido normal adyacente. Adicionalmente, la transfección de fibroblastos de roedor con aurora-A humana conduce a transformación, confiriendo la capacidad de crecer en agar blando y formar tumores en ratones lampiños (Bischoff *et al.*, 1998, The EMBO Journal, 17(11): 3052-3065). Otro trabajo (Zhou *et al.*, 1998, Nature Genetics, 20(2): 189-93) ha demostrado que la sobreexpresión artificial de aurora-A conduce a un aumento en el número de centrosomas y un aumento en la aneuploidía, un evento conocido en el desarrollo del cáncer.

Se ha demostrado también que existe un aumento en la expresión de aurora-B (Adams *et al.*, 2001, Chromosoma, 110(2): 65-74) y aurora-C (Kimura *et al.*, 1999, Journal of Biological Chemistry, 274(11): 7334-40) en las células tumorales cuando se compara con las células normales. Aurora-B está sobreexpresada en las células del cáncer y se ha demostrado que los niveles incrementados de aurora-B están correlacionados con etapas avanzadas de cáncer colorrectal (Katayama *et al.*, (1999) J. Natl. Cancer Inst. 91: 1160). Adicionalmente, un informe sugiere que la sobreexpresión de aurora-B induce aneuploidía por fosforilación incrementada de la histona H3 en serina 10 y que las células que sobreexpresan aurora-B forman tumores más agresivos que desarrollan metástasis (Ota, T. *et al.*, 2002, Cancer Res. 62: 5168-5177). Aurora-B es una proteína cromosómica pasajera que existe en un complejo estable con al menos otras tres proteínas pasajeras, Survivina, INCENP y Borealina (Carmena M. *et al.* 2003, Natl. Rev. Mol. Cell Biol. 4:842-854). Survivina está regulada también en sentido creciente en el cáncer y contiene un dominio BIR (de repetición de las proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP) de baculovirus) y puede jugar por tanto un papel en la protección de las células tumorales contra la apoptosis y/o la catástrofe mitótica.

Con relación a aurora-C, se cree que su expresión está restringida a los testículos, pero se ha encontrado que está sobreexpresada en diversas líneas de cáncer. (Katayama H *et al.*, 2003, Cancer and Metastasis Reviews 22:451-464).

Debe destacarse que se ha demostrado también que la anulación de la expresión y función de aurora-A por tratamiento con oligonucleótidos antisentido de líneas de células tumorales humanas (WO 97/22702 y WO 99/37788) conduce a detención del ciclo celular y ejerce un efecto antiproliferativo en estas líneas de células tumorales. Adicionalmente, se ha demostrado que inhibidores de molécula pequeña de aurora-A y aurora-B tienen un efecto antiproliferativo en las células tumorales humanas (Keen *et al.*, 2001, Póster #2455, Reunión Anual de la Asociación Americana de Investigación del Cáncer), al igual que lo tiene la anulación selectiva de la expresión de aurora-B sola por tratamiento con siRNA (Ditchfield *et al.* 2003, Journal of Cell Biology, 161(2): 267-280). Esto indica que la inhibición de la función de aurora-A y/o aurora-B tendrá un efecto antiproliferativo que puede ser útil en el tratamiento de tumores humanos y otras enfermedades hiperproliferativas. La inhibición de las quinasas aurora

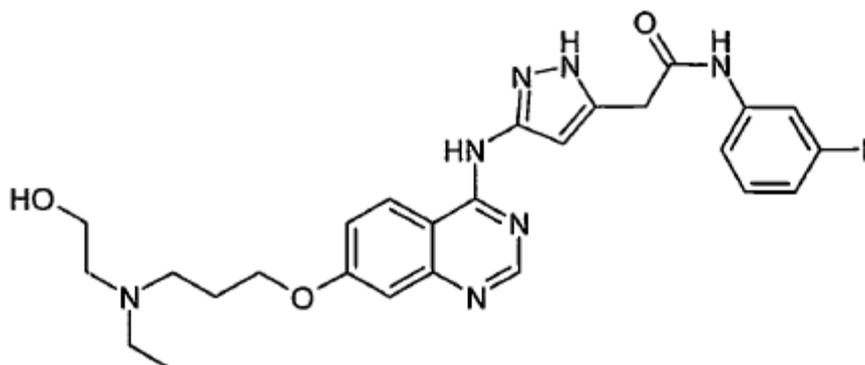
- como enfoque terapéutico para estas enfermedades parece tener ventajas importantes sobre el direccionamiento de los caminos de señalización aguas arriba del ciclo celular (v.g. los activados por tirosina-quinazas receptoras de factores de crecimiento tales como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) u otros receptores). Dado que el ciclo celular se encuentra finalmente aguas abajo de todos estos diversos sucesos de señalización,
- 5 podría predecirse que las terapias dirigidas al ciclo celular tales como la inhibición de las quinazas aurora fuesen activas en todas las células tumorales proliferativas, mientras que podría predecirse que los enfoques dirigidos a moléculas de señalización específicas (v.g. EGFR) que fueran activos únicamente en el subconjunto de células tumorales que expresan dichos receptores. Se cree también que existe una "intermodulación" importante entre estos caminos de señalización, lo que significa que la inhibición de un componente puede ser compensada por otro.
- 10 Jung et al, J. Med. Chem., vol. 49, 10 enero 2006, páginas 955-970 se refiere al descubrimiento de tiazoloquinazolinazinas particulares como inhibidores selectivos de las quinazas aurora A y B.
- WO 2004/105764 describe derivados particulares de (3-((quinazolín-4-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida y compuestos afines como inhibidores de las quinazas aurora.
- WO 2004/058752 describe derivados particulares de quinazolína que contienen un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de azufre y contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno como niveles de las quinazas aurora.
- WO 2004/094410 describe derivados particulares de quinazolína en los cuales un grupo basado en 1H-pirazol-1-il-acetamida está enlazado en la posición 4 del anillo de pirazol a un núcleo de quinazolín-4-ilo por la vía de un enlazador basado en O o N.
- 20 Inhibidores de las quinazas aurora se describen en las Solicitudes de Patente Internacional WO 03/55491 y WO 2004/058781, y en particular WO 2004/058781 describe un compuesto que posee la fórmula estructural (IA) siguiente, al que se hace referencia en esta memoria como AZD1152:



25

AZD1152

AZD1152 es un profármaco que se convierte rápida y completamente (en el plasma humano) en el resto activo que posee la fórmula estructural (IVA) siguiente a la que se hace referencia en esta memoria como AZD1152 HQPA:



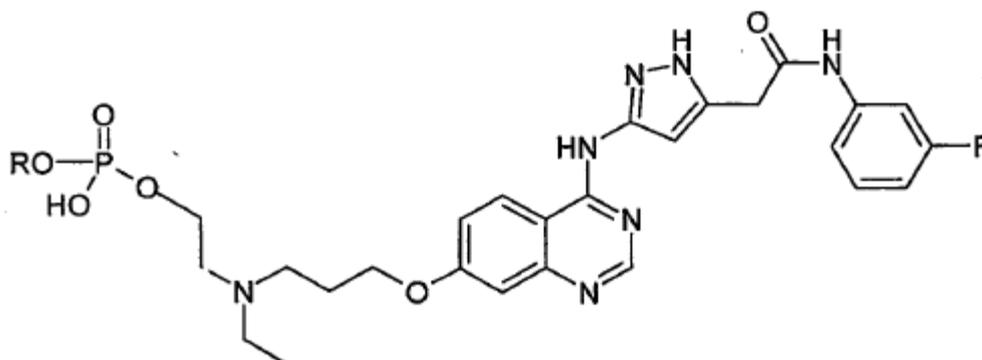
AZD1152 HQPA

- 30 AZD1152 HQPA es un inhibidor competitivo con ATP y reversible de las quinazas aurora con actividad potente contra aurora A, B-INCENP y C-INCENP (Ki's 1369 ± 419,2 nM, 0,359 ± 0,386 nM y 17,03 ± 12,2 nM,

respectivamente). Se ha encontrado que AZD1152 inhibe el crecimiento tumoral en un panel de xenoinjertos colorrectales (SW620, HCT116, Colo205) y de pulmón (A549, Calu-6) humanos con significación estadística.

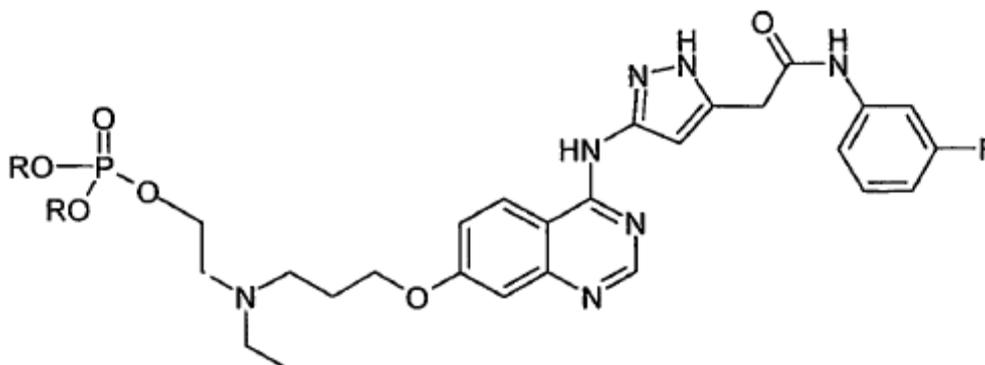
5 WO 2004/058781 describe una ruta general de proceso para la preparación de compuestos de tipo similar a AZD1152. WO 2004/058781 describía también una ruta de proceso para la preparación de AZD1152. Un sumario de este proceso se muestra en el esquema 1.

10 La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de AZD1152 y compuestos similares. En particular, la invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de AZD1152 a partir de AZD1152 HQPA. Una reseña de este proceso en lo que respecta específicamente a AZD1152 se muestra en el esquema 2. Este proceso difiere del proceso descrito previamente en que el mismo incluye un nuevo compuesto intermedio de fórmula (IIA):



fórmula (IIA)

Los autores de esta invención han descubierto que este compuesto intermedio puede aislarse fácilmente y su aislamiento es sorprendentemente más fácil que el del compuesto intermedio de fórmula (IIIA) descrito previamente:

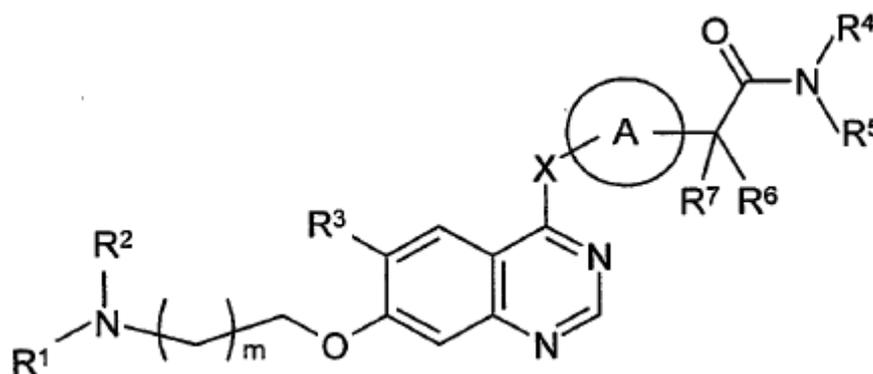


15

fórmula (IIIA)

Por consiguiente, el proceso de la invención permite la preparación de compuestos tales como AZD1152 con menos impurezas y rendimientos mejorados.

20 De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un proceso para preparar un producto intermedio de fórmula (II):



fórmula (II)

en la cual **A** es un heteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno adicionales;

5 **X** es -NH- o -N(C₁₋₄ alquilo)-;

m es 0, 1, 2 ó 3;

R¹ es C₁₋₆ alquilo sustituido con -OP(O)(OH)(OR) y sustituido opcionalmente además con 1 ó 2 grupos C₁₋₄ alcoxi;

R² es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos C₁₋₄ alcoxi o -S(O)_pR⁸ (donde p es 0, 1 ó 2), o **R**² es un grupo seleccionado de C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₃₋₆ cicloalquilC₁₋₄ alquilo;

10 o **R**¹ y **R**², junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros, anillo que puede ser saturado, insaturado o parcialmente saturado, en donde el anillo está sustituido con un grupo seleccionado de -OP(O)(OH)(OR) y C₁₋₄ alquilo, estando dicho C₁₋₄ alquilo sustituido con

-OP(O)(OH)(OR), y en donde

el anillo está sustituido opcionalmente además con 1, 2 ó 3 grupos C₁₋₄ alquilo;

R³ es un grupo seleccionado de hidrógeno, halo, ciano, nitro, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo;

15 **R**⁴ es hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁₋₄ alquilo, heteroarilo, heteroarilC₁₋₄ alquilo, arilo y arilC₁₋₄ alquilo, grupo que está sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, ciclopropilo y etinilo;

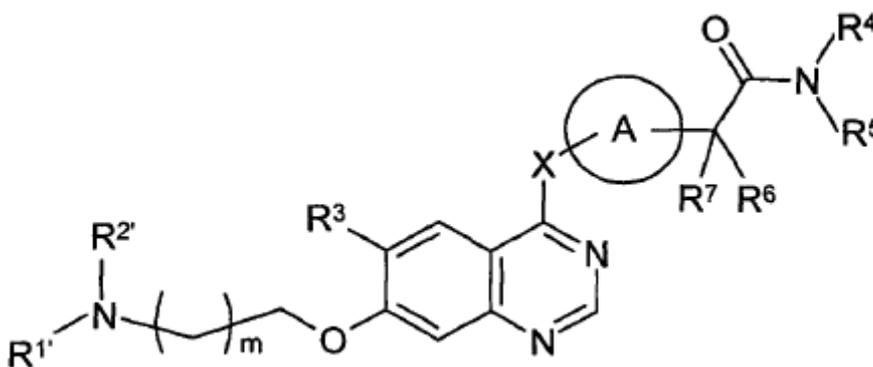
R⁵ se selecciona de hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenoilo, C₂₋₄ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₃₋₆ cicloalquilC₁₋₄ alquilo;

R⁶ y **R**⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, y C₁₋₄ alcoxi;

20 **R**⁸ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

en donde **R** es un grupo protector lábil en medio ácido seleccionado de terc-butilo, tritilo, p-metoxifenilo, bencilo o fenilo;

proceso que comprende ajustar el pH de una solución de un compuesto de fórmula (III)



fórmula (III)

en donde **A**, **X**, **m**, **R**³, **R**⁴, **R**⁵, **R**⁶ y **R**⁷ son como se define para la fórmula (II);

30 **R**^{1'} es C₁₋₆ alquilo sustituido con -OP(O)(OR)₂ y sustituido opcionalmente además con 1 ó 2 grupos C₁₋₄ alcoxi;

R^{2'} es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos C₁₋₄ alcoxi o -S(O)_pR⁸ (donde p es 0, 1 ó 2), o **R**^{2'} es un grupo seleccionado de C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₃₋₆ cicloalquilC₁₋₄ alquilo;

35 o **R**^{1'} y **R**^{2'}, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros, anillo que puede ser saturado, insaturado o parcialmente saturado, en donde el anillo está sustituido con un grupo seleccionado de -

OP(O)(OR)₂ y C₁₋₄ alquilo, estando dicho C₁₋₄ alquilo sustituido con -OP(O)(OR)₂, y en donde el anillo está sustituido opcionalmente además con 1, 2 ó 3 grupos C₁₋₄ alquilo;

R⁸ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

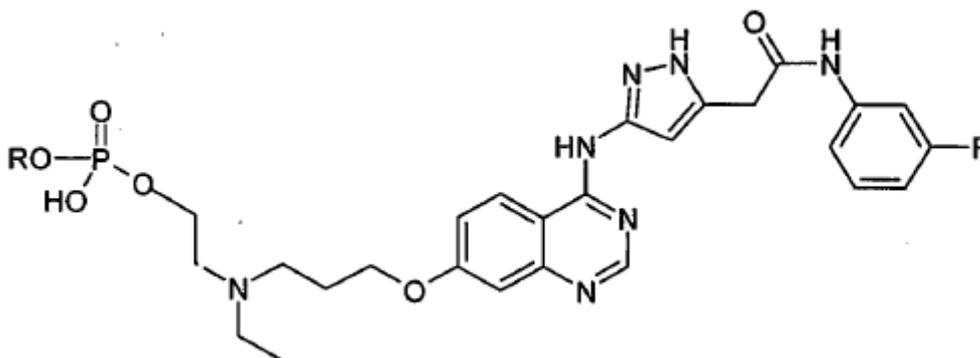
a pH 5 a 6,5 y a una temperatura de -10°C a 40°C.

Convenientemente, R es terc-butilo.

5 Convenientemente, el pH se ajusta a un pH comprendido en el intervalo de pH 5 a 6,5 a una temperatura comprendida entre 10°C y 25°C. Más convenientemente, el pH se ajusta a un valor de pH comprendido en el intervalo de pH 5 a 6,5 a la temperatura ambiente, tal como aproximadamente 20°C.

Disolventes adecuados con los cuales se puede obtener una solución de un compuesto de fórmula (III) incluyen, en general, líquidos dipolares apróticos tales como dimetilacetamida (DMA) y N-metilpirrolidona (NMP) o mezclas de los mismos. Los disolventes pueden contener agua en diversas proporciones.

Otro aspecto de la invención es un proceso para preparar un compuesto intermedio de fórmula (IIA)

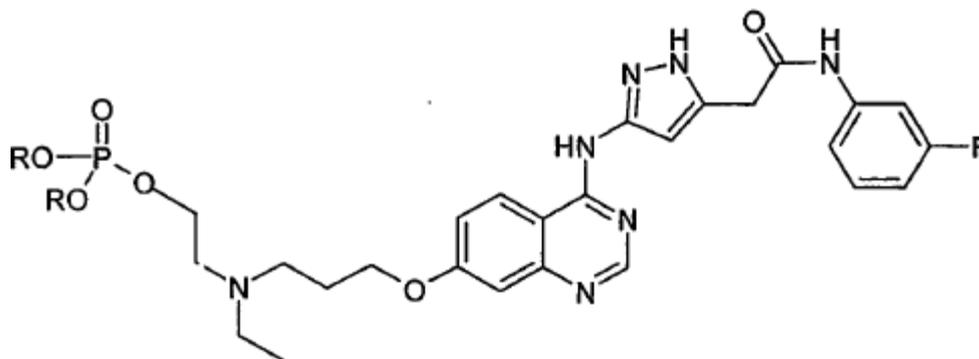


10

fórmula (IIA)

en la cual R es un grupo protector lábil en medio ácido seleccionado de terc-butilo, tritilo, p-metoxifenilo, bencilo o fenilo;

proceso que comprende ajustar el pH de una solución de un compuesto de fórmula (IIIA)



15

fórmula (IIIA)

en la cual R es como se define en relación con la fórmula (IIA);

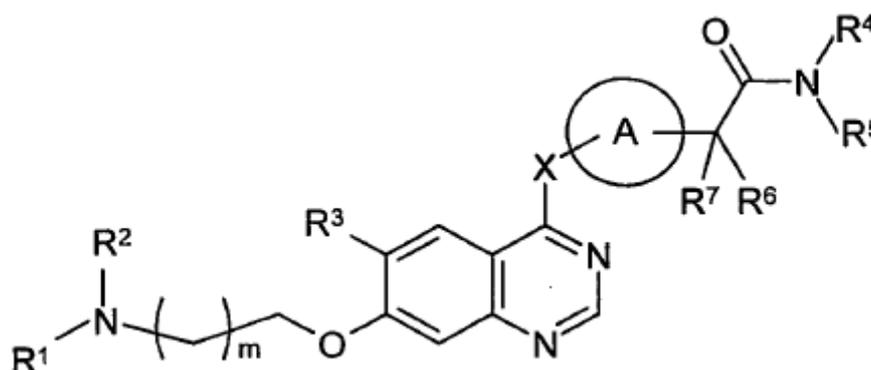
a pH 5 a 6,5 a una temperatura de -10°C a la temperatura ambiente.

Convenientemente R es terc-butilo.

20 Convenientemente, el pH se ajusta a un pH comprendido en el intervalo de pH a 6,5 a una temperatura comprendida entre 10°C y 25°C. Más convenientemente, el pH se ajusta a un valor de pH comprendido en el intervalo de pH 5 a 6,5 a la temperatura ambiente, tal como aproximadamente 20°C.

25 Disolventes adecuados con los cuales se puede obtener una solución de un compuesto de fórmula (IIIA) incluyen, en general, líquidos dipolares apróticos tales como dimetilacetamida (DMA) y N-metilpirrolidona (NMP) o mezclas de los mismos. Los disolventes pueden contener agua en diversas proporciones.

La invención proporciona también un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



fórmula (I)

en la cual **A** es un heteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno adicionales;

5 **X** es -NH- o -N(C₁₋₄ alquilo)-;

m es 0, 1, 2 ó 3;

R¹ es C₁₋₆ alquilo sustituido con -OP(O)(OH)₂ y sustituido opcionalmente además con 1 ó 2 grupos C₁₋₄ alcoxi;

R² es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos C₁₋₄ alcoxi o -S(O)_pR⁸ (donde p es 0, 1 ó 2), o **R**² es un grupo seleccionado de C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinoilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₃₋₆ cicloalquilC₁₋₄ alquilo;

10 o **R**¹ y **R**², junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros, anillo que puede ser saturado, insaturado o parcialmente saturado, en donde el anillo está sustituido con un grupo seleccionado de -OP(O)(OH)₂ y C₁₋₄ alquilo, estando dicho C₁₋₄ alquilo sustituido con -OP(O)(OH)₂, y en donde el anillo está sustituido opcionalmente además con 1, 2 ó 3 grupos C₁₋₄ alquilo;

R³ es un grupo seleccionado de hidrógeno, halo, ciano, nitro, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo;

15 **R**⁴ es hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁₋₄ alquilo, heteroarilo, heteroarilC₁₋₄ alquilo, arilo y arilC₁₋₄ alquilo, grupo que está sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, ciclopropilo y etinilo;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C_{2,4} alquenoilo, C_{2,4} alquinoilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₃₋₆ cicloalquilC₁₋₄ alquilo;

R⁶ y **R**⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, y C₁₋₄ alcoxi;

20 **R**⁸ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

a partir de un compuesto de fórmula (II) como se describe en esta memoria, proceso que comprende los pasos de:

(1) añadir un ácido adecuado a una solución de un compuesto de fórmula (II) como se define en esta memoria;

(2) ajustar el pH a un valor comprendido dentro del intervalo de pH 4,5 a 5,5; y después de ello, en caso necesario o si se desea

(3) convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Disolventes adecuados con los cuales se puede obtener una solución de un compuesto de fórmula (II) incluyen líquidos dipolares apróticos tales como dimetilacetamida (DMA) y N-metilpirrolidona (NMP) o mixturas de los mismos. Los disolventes pueden contener agua en diversas proporciones.

30 Convenientemente, el ácido usado en el paso 1) se selecciona de ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido etanodisulfónico, ácido metanosulfónico, bisulfato de sodio o cualquier otro ácido con un pKa suficiente para facilitar la separación del grupo protector lábil en medio ácido.

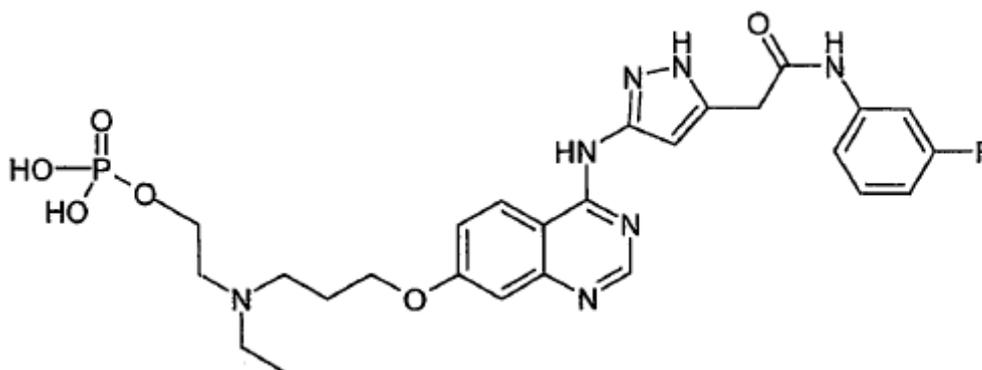
Convenientemente, en el paso 2), el pH se ajusta a un valor comprendido dentro del intervalo de pH 4,5 a 5,5 por la adición de una base apropiada. Una base de este tipo puede seleccionarse de un hidróxido de un metal alcalino tal como sodio, potasio o litio.

Convenientemente, el paso 2) se lleva a cabo a una temperatura a la cual la mixtura de reacción se encuentra en forma de solución, tal como entre 15°C y 60°C.

Un disolvente apropiado para el paso 2) puede ser una mixtura de tetrahidrofurano (THF) y agua, preferiblemente en volúmenes iguales.

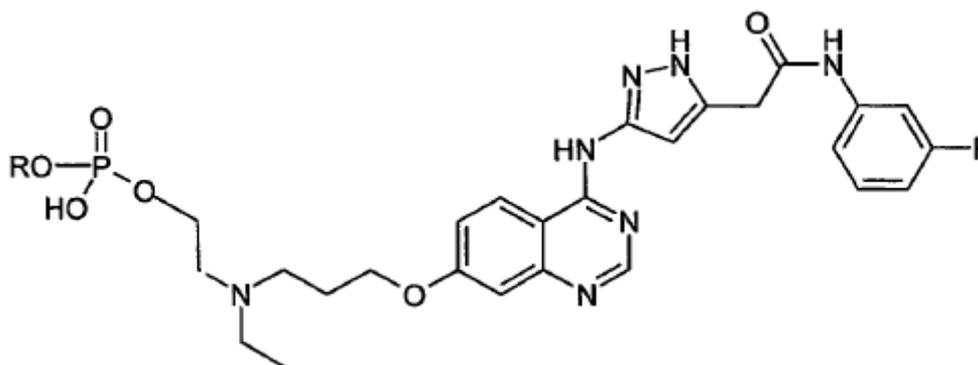
40 Una realización de este aspecto de la invención proporciona

un proceso para la preparación de AZD1152 (fórmula (IA))



fórmula (IA)

a partir de un compuesto de fórmula (IIA)



fórmula (IIA)

5

en la cual R es terc-butilo;
proceso que comprende los pasos de:

- 10 (1) añadir un ácido adecuado a una solución de un compuesto de fórmula (IIA); y
(2) ajustar el pH de la mezcla resultante a pH 4,5 a 5,5; y luego opcionalmente
(3) formar una sal farmacéuticamente aceptable de AZD1152.

Disolventes adecuados con los cuales se puede obtener una solución de un compuesto de fórmula (IIA) incluyen líquidos dipolares apróticos tales como dimetilacetamida (DMA) y N-metilpirrolidona (NMP) o mezclas de los mismos. Los disolventes pueden contener agua en diversas proporciones.

- 15 Convenientemente, el ácido utilizado en el paso 1) se selecciona de ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido etanodisulfónico, ácido metanosulfónico, bisulfato de sodio o cualquier otro ácido con un pKa suficiente para facilitar la separación del grupo protector lábil en medio ácido.

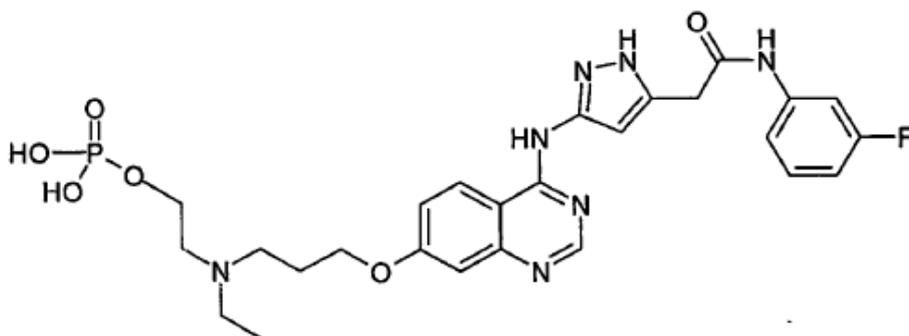
Convenientemente, en el paso 2), el pH se ajusta a un valor comprendido dentro del intervalo de pH 4,5 a 5,5 por la adición de una base apropiada. Dicha base puede seleccionarse de un hidróxido de un metal alcalino tal como sodio, potasio o litio.

- 20 Convenientemente, el paso 2) se lleva a cabo a una temperatura a la cual la mezcla de reacción se encuentra en forma de solución tal como entre 15°C y 60°C, y particularmente a la temperatura ambiente.

Un disolvente apropiado para el paso 2) puede ser una mezcla de tetrahidrofurano (THF) y agua, preferiblemente en volúmenes iguales.

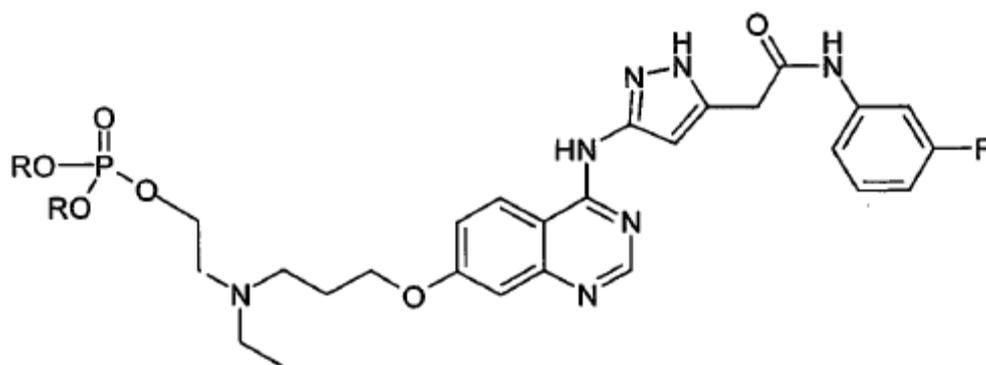
- 25 El compuesto de fórmula (II) es un compuesto intermedio nuevo y forma una característica adicional de la invención. El compuesto de fórmula (IIA) es también un compuesto intermedio nuevo y forma todavía otra característica de la invención.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un proceso para la preparación de AZD1152 (fórmula (IA))



fórmula (IA)

a partir de un compuesto de fórmula (IIIA)

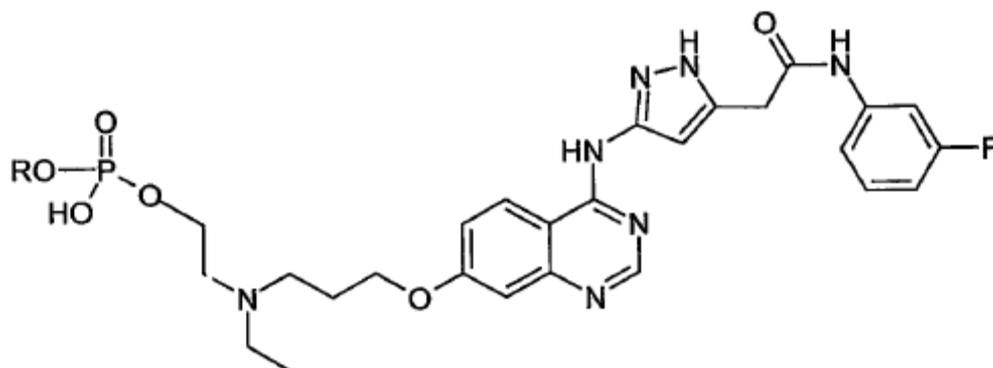


fórmula (IIIA)

5

en donde el proceso comprende los pasos de:

(i) ajustar el pH de una solución de un compuesto de fórmula (IIIA), en donde R es como se define en relación con la fórmula (IIA) anterior, a pH 5 a 6,5 a una temperatura de -10°C a la temperatura ambiente para formar un compuesto de fórmula (IIA):



fórmula (IIA)

10

(ii) añadir un ácido adecuado a una solución de un compuesto de fórmula (IIA);

15 (iii) ajustar el pH de la mezcla resultante a pH 4,5 a 5,5 para formar AZD1152 (fórmula (IA)); y luego, opcionalmente, formar una sal farmacéuticamente aceptable de AZD1152.

Para el paso (i) anterior:
convenientemente, R es terc-butilo.

20 Convenientemente, el pH se ajusta a un valor de pH comprendido en el intervalo de pH 5 a 6,5 a una temperatura comprendida entre 10°C y 25°C. Más convenientemente, el pH se ajusta a un valor de pH comprendido en el intervalo de pH 5 a 6,5 a la temperatura ambiente, tal como aproximadamente 20°C.

Disolventes adecuados con los cuales se puede obtener una solución de un compuesto de fórmula (IIIA) incluyen, en general, líquidos dipolares apróticos tales como dimetilacetamida (DMA) y N-metilpirrolidona (NMP) o mixturas de los mismos. Los disolventes pueden contener agua en diversas proporciones.

Para el paso (ii) anterior:

- 5 Disolventes adecuados con los cuales se puede obtener una solución de un compuesto de fórmula (II) incluyen líquidos dipolares apróticos tales como dimetilacetamida (DMA) y N-metilpirrolidona (NMP) o mixturas de los mismos. Los disolventes pueden contener agua en diversas proporciones. Convenientemente, el ácido utilizado en el paso (ii) se selecciona de ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido etanodisulfónico, ácido metanosulfónico, bisulfato de sodio o cualquier otro ácido con un pKa suficiente para facilitar la separación del grupo protector lábil en medio ácido.
- 10

Para el paso (iii) anterior:

El pH se ajusta a un valor comprendido dentro del intervalo de pH 4,5 a 5,5 por adición de una base apropiada. Una base de este tipo puede seleccionarse de un hidróxido de metal alcalino tal como sodio, potasio o litio.

- 15 Convenientemente, el paso (iii) se lleva a cabo a una temperatura a la cual la mixtura de reacción se mantiene en forma de una solución, tal como entre 15°C y 60°C, y particularmente a la temperatura ambiente. Un disolvente apropiado para el paso (iii) puede ser una mixtura de tetrahidrofurano (THF) y agua, preferiblemente en volúmenes iguales.

- 20 En la presente invención, debe entenderse que, en la medida en que ciertos compuestos definidos en esta memoria pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquiera de tales formas ópticamente activa o racémica. La síntesis de formas ópticamente activas pueden llevarse a cabo por métodos estándar de química orgánica bien conocidos en la técnica, por ejemplo por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. Análogamente, la actividad arriba mencionada puede evaluarse utilizando las técnicas estándar de laboratorio.

- 25 En la presente invención, debe entenderse que un compuesto descrito en esta memoria puede exhibir el fenómeno de tautomería, y que los dibujos de las fórmulas en esta memoria descriptiva pueden representar una sola de las formas tautómeras posibles. Debe entenderse que la invención abarca cualquiera de las formas tautómeras y no debe considerarse limitada simplemente a una forma tautómera cualquiera utilizada en los dibujos de las fórmulas.

- 30 Debe entenderse también que ciertos compuestos descritos en esta memoria pueden existir en formas solvatadas y en formas no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca la totalidad de tales formas solvatadas.

- 35 La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) como se definen en esta memoria, así como a las sales de los mismos. Las sales para uso en las composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero pueden ser útiles otras sales en la producción de los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden, por ejemplo, incluir sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula (I) como se definen en esta memoria que son suficientemente básicos para formar sales de este tipo. Tales sales de adición de ácido incluyen, pero sin carácter limitante, las sales fumarato, metanosulfonato, hidrocloreuro, hidrobromuro, citrato, etanodisulfonato y maleato, y sales formadas con los ácidos fosfórico y sulfúrico. Adicionalmente, en los casos en que los compuestos de fórmula (I) son suficientemente ácidos, las sales son sales con bases, y ejemplos de las mismas incluyen, pero sin carácter limitante, una sal de metal alcalino, por ejemplo sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo calcio o magnesio, o una sal de amina orgánica, por ejemplo trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, morfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, dibencilamina o aminoácidos tales como lisina.

- 45 En esta memoria descriptiva, el término genérico "alquilo" incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como de cadena ramificada. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal únicamente, y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tales como "terc-butilo" son específicas para la versión de cadena ramificada únicamente. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos, por ejemplo "alquenilo" y "alquinilo".

"Cicloalquilo" es un anillo alquilo monocíclico, saturado, y "arilo" es un anillo monocíclico o bicíclico aromático.

- 50 A no ser que se especifique otra cosa, "heteroarilo" es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que contiene 5 a 10 átomos de anillo, de los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo se seleccionan de nitrógeno, azufre u oxígeno, en donde un átomo de nitrógeno o azufre puede estar oxidado.

- 55 En los casos en que los sustituyentes opcionales se seleccionan de "1 ó 2" o de "1, 2 ó 3" grupos o sustituyentes, debe entenderse que esta definición incluye todos los sustituyentes que se seleccionan de uno de los grupos especificados, es decir que todos los sustituyentes son iguales o los sustituyentes se seleccionan de dos o más de los grupos especificados, es decir que los sustituyentes no son iguales.

Los compuestos de la presente invención se han nombrado con ayuda de software de computadora (ACD/Name versión 6.6 o ACD/Name versión Lote 6.0).

Valores adecuados para cualquier grupo R (R y R¹ a R⁸) o cualquier parte o sustituyente para tales grupos incluyen:

- 5 para C₁₋₄ alquilo: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-metilpropilo y *tert*-butilo;
 para C₁₋₆ alquilo: C₁₋₄ alquilo, pentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutilo y hexilo;
 para C₂₋₄alqueno: vinilo, alilo y 1-propenilo;
 para C₂₋₆alqueno: C₂₋₄alqueno, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilbut-2-enilo, 3-metilbut-1-enilo, 1-pentenilo, 3-pentenilo y 4-hexenilo;
 para C₂₋₄alquino: etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y 3-butinilo;
 10 para C₂₋₆alquino: C₂₋₄alquino, 2-pentinilo, hexinilo y 1-metilpent-2-inilo;
 para C₃₋₆cicloalquilo: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
 para C₃₋₆cicloalquilC₁₋₄alquilo: ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo;
 para arilo: fenilo y naftilo;
 para arilC₁₋₄alquilo: bencilo, fenetilo, naftilmetilo y naftiletilo;
 15 para halo: fluoro, cloro, bromo y yodo;
 para C₁₋₄alcoxi: metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi;
 para C₁₋₆alcoxi: C₁₋₄alcoxi, pentiloxi, 1-etilpropoxi y hexiloxi;
 para heteroarilo: piridilo, imidazolilo, quinolinilo, cinnolilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo,
 20 tiazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y pirazinilo y preferiblemente tiazolilo, piridilo, imidazolilo y pirimidinilo;
 para heteroarilC₁₋₄alquilo: piridilmetilo, piridiletilo, pirimidiniletilo, pirimidinilpropilo, pirimidinilbutilo, imidazolilpropilo, imidazolilbutilo, quinolinilpropilo, 1,3,4-triazolilpropilo y oxazolilmetilo.

Debe indicarse que los ejemplos dados para los términos utilizados en la descripción no son limitantes.

25 La invención se ilustra en esta memoria por medio de ejemplos, datos y figuras no limitantes, en los cuales, a no ser que se indique otra cosa:-

- (i) los rendimientos se dan únicamente para ilustración y no son necesariamente el máximo alcanzable;
 (ii) donde se utiliza un producto para siembra, el mismo puede obtenerse por procesos previamente conocidos tales como los descritos en WO 2004/058781;
 30 (iii) la identidad de los compuestos preparados como se describen en esta memoria se confirmó generalmente por ¹H NMR a 400 MHz en dimetilsulfóxido hexadeuterado con tetrametilsilano (TMS) añadido para referencia (TMS = 0,00 ppm), ácido trifluoroacético para favorecer la solubilidad y un estándar interno tal como ácido maleico.

Como se describe en esta memoria, AZD1152 y AZD1152 HQPA se dan a conocer en WO 2004/058781. Los detalles del proceso proporcionado en WO 2004/058781 con relación a AZD1152, AZD1152 HQPA y todos los compuestos intermedios a lo largo del camino para la obtención de dichos compuestos se incorporan en esta memoria por referencia en su totalidad.

Preparación de 7-(3-hidroxiropoxi)quinazolin-4(3H)-ona

Se agitaron ácido 2-amino-4-fluorobenzoico y 1,3-propanodiol juntos y se calentaron a 120°C. Se añadió acetato de formamida y la mezcla se agitó durante 3,5 horas para proporcionar 7-fluoroquinazolina-4-ona. Se añadió luego a la mezcla una solución de hidróxido de potasio en 1,3-propanodiol durante un periodo de 2 horas y 50 minutos, enfriando luego el todo a 15°C. Después de esto, la mezcla se calentó a 125°C durante 5 horas antes de enfriar a 75°C. Se añadió gradualmente ácido clorhídrico diluido (aproximadamente 6% p/p) a la mezcla de reacción hasta que se alcanzó pH 4,5. La mezcla se enfrió a 0°C durante 6 horas y se mantuvo a dicha temperatura durante una hora adicional antes de aislar el producto bruto por centrifugación. El material bruto se lavó con agua y se secó a vacío antes de disolverlo en etanol a reflujo suave y concentrar parcialmente a presión reducida a una temperatura de 42°C. Esta solución se enfrió luego a 0°C durante un periodo de 3 horas, y el producto resultante se aisló por filtración, antes de secado a vacío. Se recuperó 7-(3-hidroxiropoxi)quinazolin-4(3H)-ona con rendimiento de 73%.

¹H-NMR (DMSO d₆) : 11,90 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 1,92 (m, 2H) :
 MS (+ve ESI : 221 (M+H)⁺

Preparación de 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)quinazolina

Se mezclaron 7-(3-hidroxiropoxi)quinazolin-4(3H)-ona, tolueno y *N,N*-diisopropil-formamida (DIPF) y se calentaron a 76°C, antes de añadir cloruro de tionilo durante un periodo de 1 hora a 76°C. Se añadió luego una cantidad adicional de cloruro de tionilo durante un periodo de 1 hora, después de lo cual se mantuvo la temperatura a 76°C durante 1 hora. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 11 horas para producir una solución clara que se enfrió a 38°C y se sometió a destilación a vacío para eliminar tolueno y cloruro de tionilo. Se añadió luego tolueno y la solución se mantuvo a 35°C mientras se clarificaba con un adyuvante de filtración (celita o harborlita y carbón activado). La solución resultante se concentró parcialmente antes de añadir heptano, y la mezcla se enfrió a 0°C y

se agitó durante 23 horas. La suspensión de color pardo claro que se formó se aisló por filtración, se lavó con heptano frío, y se secó luego a vacío a 30°C para dar 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)quinazolina (63,6%).

¹H-NMR (DMSO d₆): 13,25 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 2,23 (m, 2H); MS (+ve ESI): 257, 259 (M+H)⁺.

5 **Preparación de ácido (3-[[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-5-il)acético**

Se añadió 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)quinazolina a 1 equivalente molar de una solución de ácido (3-amino-1H-pirazol-5-il)acético en *N*-metilpirrolidinona (NMP), y se dejó luego en reposo durante un periodo de 12 horas. Se observó que tenía lugar cristalización del producto con y sin siembra, y con y sin adición de acetonitrilo como anti-disolvente. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con *N*-metilpirrolidinona y acetonitrilo y se secó luego a vacío para proporcionar hidrocloreto del ácido (3-[[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-5-il)acético como un sólido blanquecino que contenía un equivalente molar de NMP:

¹H-NMR (DMSO d₆): 8,92 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 7,45 (pr de d, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,3 (t), 2,7 (s), 2,27 (m, 2H), 2,18 (t), 1,9 (m); MS (+ve ESI): 362,1015 (M+H)⁺.

15 **Preparación de 2-(3-[[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida**

A una suspensión de hidrocloreto del ácido (3-[[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-5-il)acético en *N,N*-dimetilacetamida (DMA) se añade 4-dimetilaminopiridina (DMAP) mientras se mantiene una temperatura de 15-25°C (idealmente 15°C) seguido por *N*-metilmorfolina manteniendo también la temperatura. Se añade 3-fluoroanilina (en un gran exceso, que idealmente está comprendido entre 10 y 15 equivalentes molares) a un ritmo tal que la temperatura se mantenga por debajo de 25°C. Entretanto, se disuelve hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI.HCl) en agua para proporcionar una solución de aproximadamente 42% p/v (la cantidad de agua presente es importante para el resultado de la cristalización más tarde en el proceso). Esta solución se añade de manera controlada a la suspensión espesa durante un periodo de 8 horas a fin de mantener la reacción entre 20 y 25°C; a continuación se siembra la mezcla con cristales de la forma preferida del producto (idealmente una cantidad próxima a 1% del rendimiento esperado). La mezcla se agita durante aproximadamente 16 horas mientras se mantiene la temperatura (idealmente 20-25°C), después de lo cual se añade acetonitrilo como disolvente seguido por agua de manera controlada y para mantener la temperatura entre 20 y 25°C, seguido por agitación prolongada durante aproximadamente 21 horas; esto tiene por objeto optimizar la recuperación y la forma del producto. El material se aísla por filtración y la torta se lava con una mezcla de *N,N*-dimetilacetamida:agua:acetonitrilo (ratios en volumen de 5:3:2), acetonitrilo y se seca luego (a vacío o en corriente de nitrógeno) para proporcionar 2-(3-[[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida que contiene algo de DMA con rendimiento aproximado de 76-78%.

¹H-NMR (DMSO d₆; contiene DMA residual): 10,4 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,8 (d, 1H), 7,59 (pr de m, 1H), 7,46 (pr de d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,85 (t, 4H), 2,95 (s), 2,83 (s), 2,56 (s), 2,25 (m, 2H), 1,95 (s); MS (+ve): 455 (M+H)⁺.

Preparación de 2-(3-[[7-(3-[[etil(2-hidroxi)etil]amino]propoxi]-quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (AZD1152 HQPA)

Se añadieron 2-(3-[[7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida y 2-(etilamino)etanol (idealmente 12 equivalentes molares) a *N,N*-dimetilacetamida en atmósfera inerte (tal como la proporcionada por nitrógeno) y la mezcla se calentó a 90°C con agitación. Después de un periodo de 12-16 horas (idealmente 12 horas) y se enfría de nuevo la reacción a aproximadamente 85°C y se añade agua de manera controlada para mantener la temperatura entre 80 y 85°C. Se ajusta el lote a 80°C y se siembra con cristales de la forma preferida del producto (idealmente una cantidad próxima a 1% del rendimiento esperado). La mezcla se enfrió a 20°C de una manera cuidadosamente controlada a lo largo de un periodo de aproximadamente 20 horas a fin de cristalar el producto en la forma requerida y con un tamaño suficiente para proporcionar una velocidad de filtración satisfactoria. El producto se filtra luego y se lava con una mezcla de agua/*N,N*-dimetilacetamida y acetonitrilo y se "deliquored" convenientemente para proporcionar una forma hidratada del producto. Después de esto, la torta se transforma en una suspensión espesa *in situ* durante un periodo (idealmente 2 horas) con acetonitrilo moderadamente caliente (idealmente a una temperatura de 40°C), se filtra luego, se lava con más acetonitrilo y se seca finalmente (a vacío o en corriente de nitrógeno) para proporcionar la 2-(3-[[7-(3-[[etil(2-hidroxi)etil]amino]propoxi]-quinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida como un sólido blanquecino con rendimiento de 85-90%.

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,55 (s, 1H), 9,45 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,8 (d, 1H), 7,63 (pr de m, 1H), 7,47 (pr de d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,83 (br s, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 1,25 (t, 3H); MS (+ve ESI): 508,4 (M+H)⁺.

Preparación de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}-oxi)propil](etil)amino]etil-fosfato de mono(terc-butilo) [AZD1152 t-Bu P(5) éster]

Se mezclaron 2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)propoxi]-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]-N-(3-fluorofenil)-acetamida e hidrocloreto de piridina en *N,N*-dimetilacetamida y la solución se enfrió a -15°C. Se añadió luego dietilfosforamidito de di-*terc*-butilo (1,5-2,1 equivalentes molares) mientras se mantenía la temperatura. La mezcla de reacción se trató *in situ* con peróxido de hidrógeno al 30% p/p (aproximadamente 4,2 equivalentes molares) mientras se mantenía la temperatura por debajo de la temperatura ambiente. Se destruyó el peróxido de hidrógeno remanente por adición de metabisulfito de sodio (como una solución al 10% p/v) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 40°C. La solución resultante de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}-oxi)propil](etil)amino]etil-fosfato de di-*terc*-butilo se calentó luego a 40°C y se añadió solución de hidróxido de sodio (2 M) para ajustar a pH 5-6,5. La temperatura y el pH se mantuvieron durante un periodo de aproximadamente 90 minutos con adición de siembra. Se cargó luego agua y se ajustó el pH adicionalmente para dejarlo dentro del intervalo de pH 8-9 a fin de optimizar la recuperación. La mezcla de reacción moderadamente caliente se filtró directamente para proporcionar 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}-oxi)propil](etil)amino]etil-fosfato de mono-*terc*-butilo que se lavó con una mezcla de *N,N*-dimetilacetamida/agua y agua y se secó finalmente (a vacío o en una corriente de gas inerte adecuado) para proporcionar 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}-oxi)propil](etil)amino]etil-fosfato de mono(terc-butilo) como un sólido blanquecino con rendimiento comprendido entre 86 y 93%.

¹H-NMR (DMSO *d*₆): 10,48 (s, 1H), 9,75 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 7,67 (pr de m, 1H), 7,48 (pr de d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,3 (d, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,34 (t, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,32 (t, 3H):
MS (+ve ESI) : (M+H)⁺ 644,2761 fragmento (sin butilo) 588,2147.

Preparación de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}-oxi)propil](etil)amino]etil-fosfato de mono(terc-butilo) [AZD1152 t-Bu P(5) éster] - Ruta Alternativa

En una suspensión espesa de hidrocloreto de piridina en *N,N*-dimetilacetamida se cargó una solución de 2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propoxi]-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]-N-(3-fluorofenil)-acetamida y dietilfosforamidito de di-*terc*-butilo (idealmente 1 equivalente molar) en *N,N*-dimetilacetamida durante un periodo prolongado (idealmente 3 horas) y manteniendo la temperatura entre -20 y -10°C (idealmente -15°C). Esto fue seguido por la adición ulterior de dietilfosforamidito de di-*terc*-butilo (idealmente 0,5 equivalentes molares) durante un periodo de 1 hora manteniendo también la temperatura entre -20 y -10°C (idealmente -15°C).

La mezcla de reacción se trató *in situ* con peróxido de hidrógeno al 30% p/p (aproximadamente 4,2 equivalentes molares) mientras la temperatura se mantenía por debajo de -10°C (idealmente -12 a -8°C) y se mantuvo durante un periodo de tiempo a esta temperatura (idealmente 16 horas). Se destruyó el peróxido de hidrógeno remanente por adición de metabisulfito de sodio (como una solución acuosa al 10% p/v) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 40°C.

La solución resultante de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}-oxi)propil](etil)amino]etil-fosfato de di-*terc*-butilo se calentó luego a 40°C y se añadió solución de hidróxido de sodio (idealmente 2 M) para ajustar a pH 5,5-6,5 (idealmente pH 6) con adición de siembra con material adecuadamente cristalino. Se conservó la temperatura y se mantuvo además un intervalo de pH 5-6 por adición de una cantidad extra de hidróxido de sodio durante un periodo de al menos 2 horas. Se cargó luego agua y se ajustó ulteriormente el pH para dejarlo dentro del intervalo de pH 8-9 (idealmente pH 8,8) mientras se mantenía la temperatura (idealmente 40°C, pero dentro del intervalo de 35-45°C) durante un periodo de 16 horas a fin de optimizar la recuperación. La mezcla de reacción moderadamente caliente se filtró directamente para proporcionar 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}-oxi)propil](etil)amino]etil-fosfato de mono-*terc*-butilo que se lavó varias veces con agua y finalmente se secó (a vacío o en una corriente de gas inerte adecuado) para proporcionar el 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}-oxi)propil](etil)amino]etil-fosfato de mono(terc-butilo) como un sólido blanquecido con rendimiento comprendido entre 86 y 93%.

¹H-NMR (DMSO *d*₆): 10,48 (s, 1H), 9,75 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 7,67 (pr de m, 1H), 7,48 (pr de d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,3 (d, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,34 (t, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,32 (t, 3H):
MS (+ve ESI) : (M+H)⁺ 644,2761 fragmento (sin butilo) 588,2147.

Preparación de dihidrogenofosfato de 2-{etil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}-oxi)propil]amino}etil (AZD1152)

Se suspendió 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}-oxi)propil](etil)amino]etil-fosfato de mono(terc-butilo) en una mezcla de agua/tetrahidrofurano (THF) y se trató con un exceso comprendido entre 1,5 y 3,0 equivalentes molares de ácido clorhídrico (idealmente de una concentración 2M y que contenía 1,5 equivalentes molares). La mezcla se calentó a 55-65°C (idealmente 60°C) y se mantuvo a 60°C

durante aproximadamente 1 hora. La solución caliente se basificó luego utilizando hidróxido de sodio (preferiblemente de concentración 2 M y que contenía 1,7 equivalentes molares) para proporcionar un pH comprendido dentro del intervalo de pH 5,0-5,5, después de lo cual se sembró a 55-65°C (idealmente 60°C) con cristales de la forma preferida del producto (idealmente una cantidad de aproximadamente 0,05% p/p de rendimiento esperado). La mixtura se agitó a esta temperatura durante al menos una hora antes de añadir agua y la suspensión espesa se agitó y se enfrió de manera controlada durante un periodo de aproximadamente 12 horas antes de agitar a la temperatura ambiente durante al menos 4 horas y aislar luego el producto por filtración. La torta del filtro se lavó sucesivamente con agua y a continuación con THF y se secó a vacío o utilizando un procedimiento de humificación por el cual un gas inerte humedecido con vapor de agua se hace pasar sobre el sólido hasta que se obtiene un peso contante. Después del secado a vacío, se equilibró el dihidrogenofosfato de 2-{etil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il)oxi]propil]amino}etilo sólido en las condiciones del ambiente hasta peso constante para dar una forma hidratada de un material acicular de color amarillo pálido. El producto se obtuvo con rendimiento aproximado de 81%.

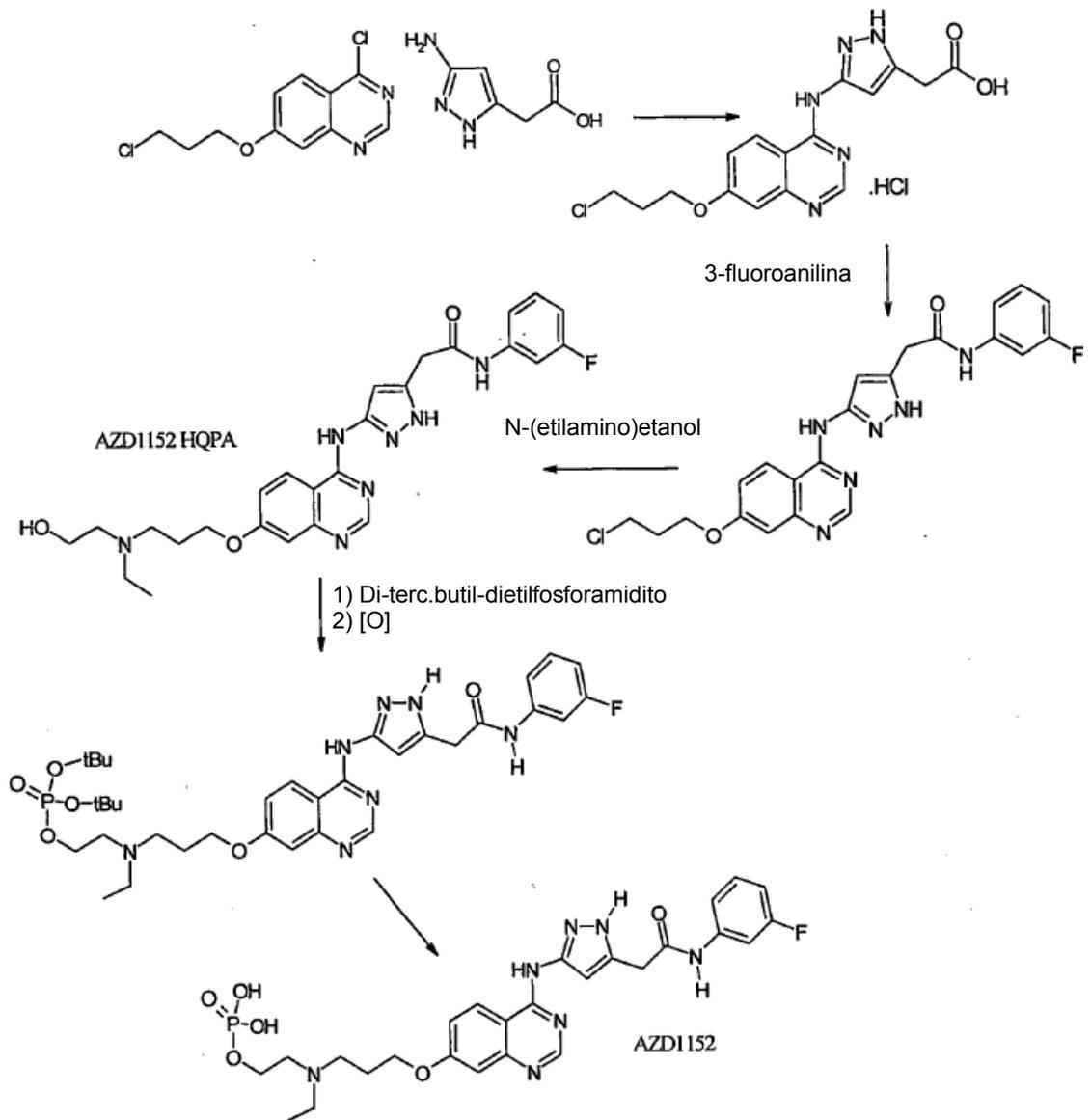
¹H-NMR (DMSO d₆):

15 MS (+ve ESI) : 587,8 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO d₆) : 10,53 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,13 (q, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,24 (t, 3H) :

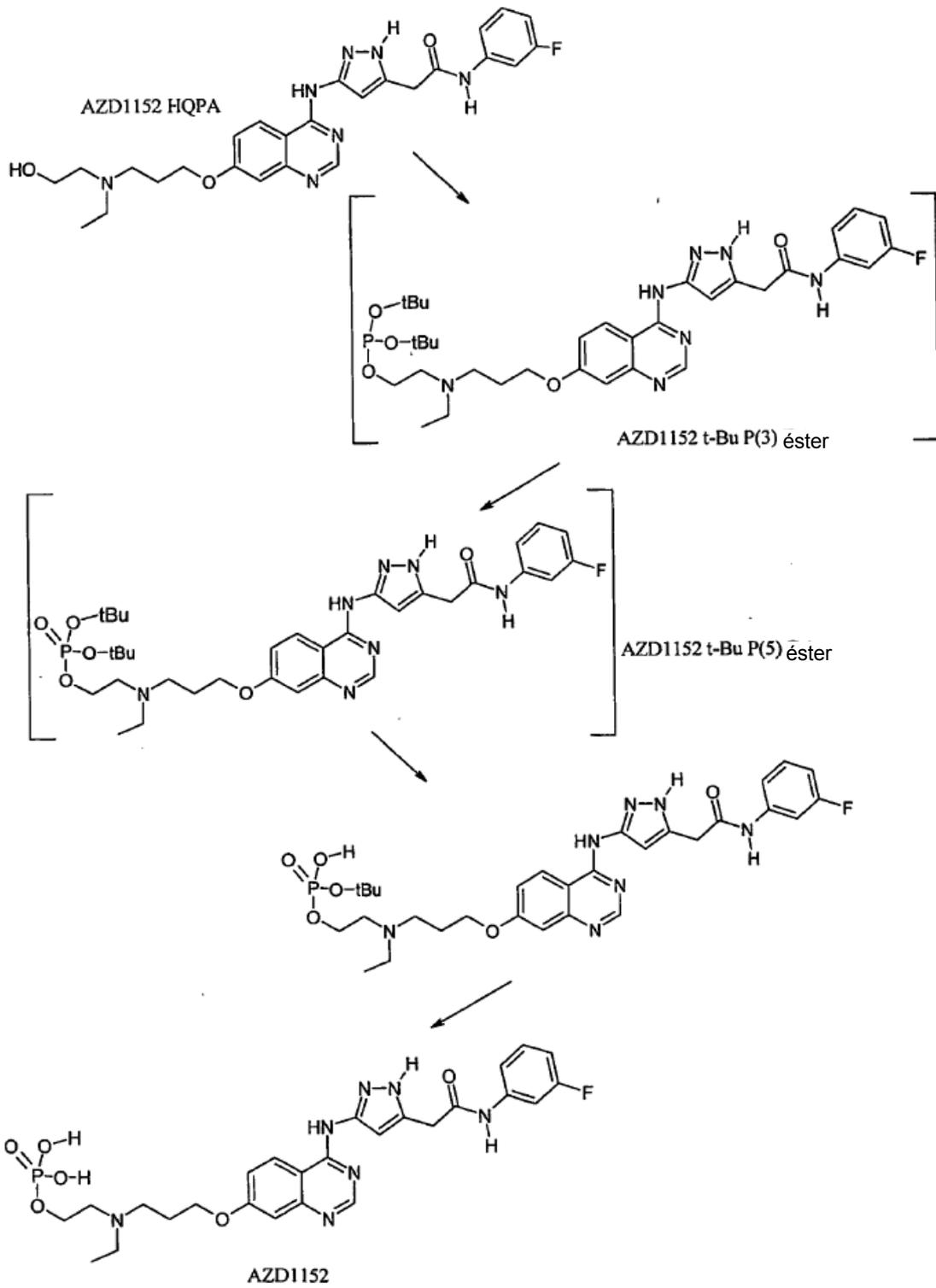
MS (+ve ESI) : 588 (M+H)⁺.

20 C₂₆H₃₁FN₇O₆P + 3,0 H₂O requiere C, 48,7%; H, 5,8%; N, 15,3%; encontrado C, 48,8%; H, 5,35%; N, 15,15%.



S

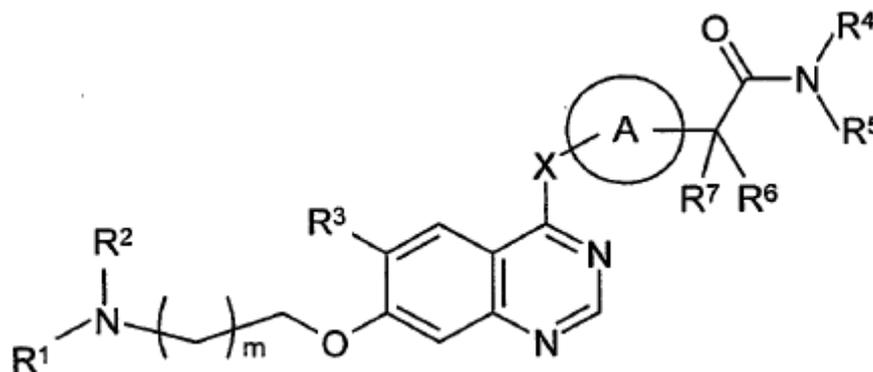
Esquema 1



Esquema 2

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto intermedio de fórmula (II)



5

fórmula (II)

en la cual **A** es un heteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno adicionales;

X es -NH- o -N(C₁₋₄ alquilo)-;

m es 0, 1, 2 ó 3;

10 **R**¹ es C₁₋₆ alquilo sustituido con -OP(O)(OH)(OR) y sustituido opcionalmente además con 1 ó 2 grupos C₁₋₄ alcoxi;

R² es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos C₁₋₄ alcoxi o -S(O)_pR⁸ (donde p es 0, 1 ó 2), o **R**² es un grupo seleccionado de C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinoilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₃₋₆ cicloalquilC₁₋₄ alquilo;

15 o **R**¹ y **R**², junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros, anillo que puede ser saturado, insaturado o parcialmente saturado, en donde el anillo está sustituido con un grupo seleccionado de -OP(O)(OH)(OR) y C₁₋₄ alquilo, estando dicho C₁₋₄ alquilo sustituido con -OP(O)(OH)(OR), y en donde el anillo está sustituido opcionalmente además con 1, 2 ó 3 grupos C₁₋₄ alquilo;

R³ es un grupo seleccionado de hidrógeno, halo, ciano, nitro, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo;

20 **R**⁴ es hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁₋₄ alquilo, heteroarilo, heteroarilC₁₋₄ alquilo, arilo y arilC₁₋₄ alquilo, grupo que está sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, ciclopropilo y etinilo;

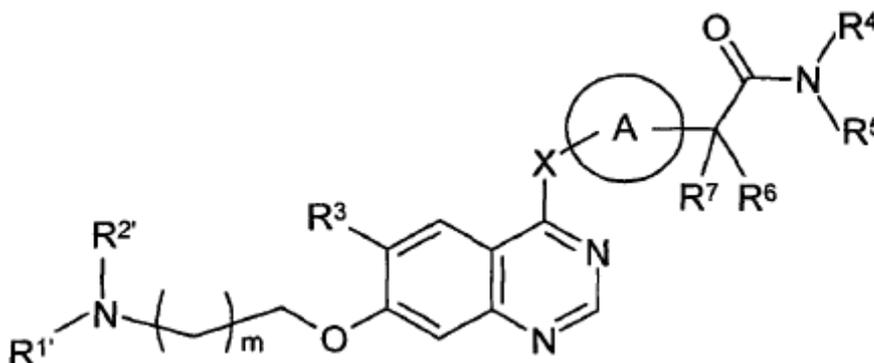
R⁵ se selecciona de hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenoilo, C₂₋₄ alquinoilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₃₋₆ cicloalquilC₁₋₄ alquilo;

R⁶ y **R**⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, y C₁₋₄ alcoxi;

R⁸ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

25 en donde **R** es un grupo protector lábil en medio ácido seleccionado de terc-butilo, tritilo, p-metoxifenilo, bencilo o fenilo;

proceso que comprende ajustar el pH de una solución de un compuesto de fórmula (III)



fórmula (III)

30

en donde **A**, **X**, **m**, **R**³, **R**⁴, **R**⁵, **R**⁶ y **R**⁷ son como se define para la fórmula (II);

R^{1'} es C₁₋₆ alquilo sustituido con -OP(O)(OR)₂ y sustituido opcionalmente además con 1 ó 2 grupos C₁₋₄ alcoxi;

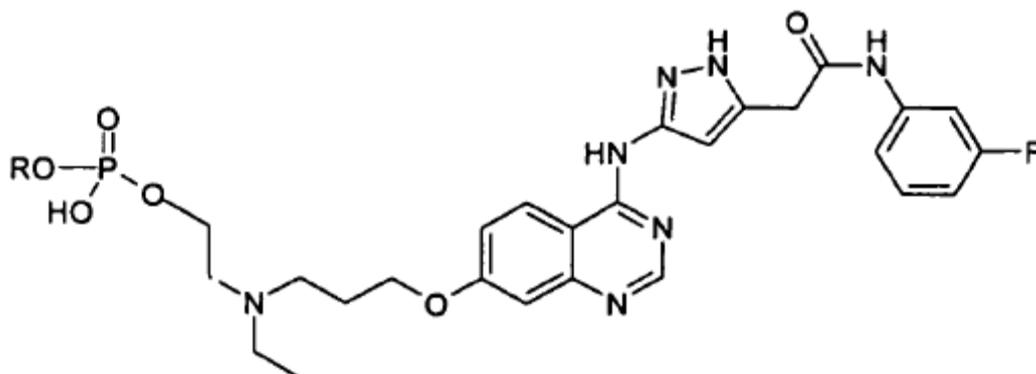
R^{2'} es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos C₁₋₄ alcoxi o -S(O)_pR⁸ (donde p es 0, 1 ó 2), o **R**^{2'} es un grupo seleccionado de C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinoilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₃₋₆ cicloalquilC₁₋₄ alquilo;

o R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros, anillo que puede ser saturado, insaturado o parcialmente saturado, en donde el anillo está sustituido con un grupo seleccionado de -OP(O)(OR)₂ y C₁₋₄ alquilo, estando dicho C₁₋₄ alquilo sustituido con -OP(O)(OR)₂, y en donde el anillo está sustituido opcionalmente además con 1, 2 ó 3 grupos C₁₋₄ alquilo;

5 R^8 es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

a pH 5 a 6,5 a una temperatura de -10°C a la temperatura ambiente.

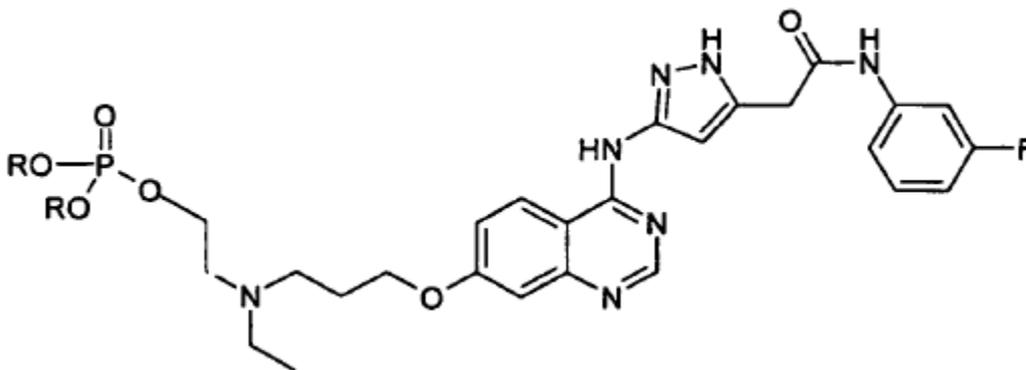
2. Un proceso para preparar un compuesto intermedio de fórmula (IIA)



fórmula (IIA)

10 en donde R es un grupo protector lábil en medio ácido seleccionado de terc-butilo, tritilo, p-metoxifenilo, bencilo o fenilo;

proceso que comprende ajustar el pH de una solución de un compuesto de fórmula (IIIA)



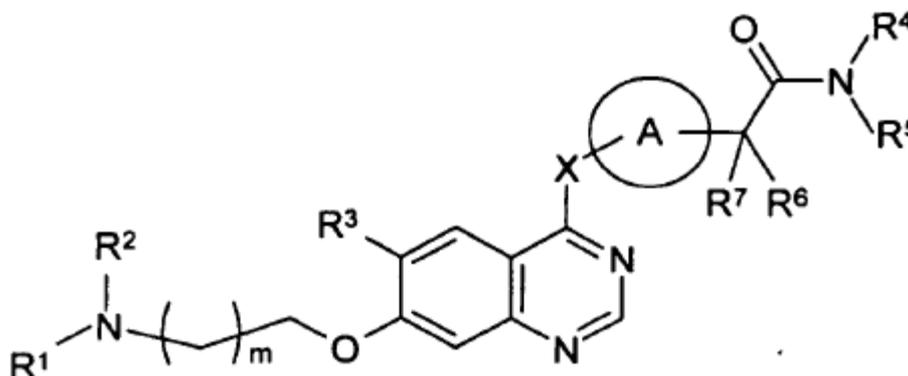
fórmula (IIIA)

15

en donde R es como se define en relación con la fórmula (IIA);

a pH 5 a 6,5 a una temperatura de -10°C hasta la temperatura ambiente.

3. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



20

fórmula (I)

en donde **A** es un heteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno adicionales;

X es -NH- o -N(C₁₋₄ alquilo)-;

5 **m** es 0, 1, 2 ó 3;

R¹ es C₁₋₆ alquilo sustituido con -OP(O)(OH)₂ y sustituido opcionalmente además con 1 ó 2 grupos C₁₋₄ alcoxi;

R² es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos C₁₋₄ alcoxi o -S(O)_pR⁸ (donde p es 0, 1 ó 2), o **R²** es un grupo seleccionado de C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinoilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₃₋₆ cicloalquilC₁₋₄ alquilo;

10 o **R¹** y **R²**, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros, anillo que puede ser saturado, insaturado o parcialmente saturado, en donde el anillo está sustituido con un grupo seleccionado de -OP(O)(OH)₂ y C₁₋₄ alquilo, estando dicho C₁₋₄ alquilo sustituido con -OP(O)(OH)₂, y en donde el anillo está sustituido opcionalmente además con 1, 2 ó 3 grupos C₁₋₄ alquilo;

R³ es un grupo seleccionado de hidrógeno, halo, ciano, nitro, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo;

15 **R⁴** es hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁₋₄ alquilo, heteroarilo, heteroarilC₁₋₄ alquilo, arilo y arilC₁₋₄ alquilo, grupo que está sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, ciclopropilo y etinilo;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenoilo, C₂₋₄ alquinoilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₃₋₆ cicloalquilC₁₋₄ alquilo;

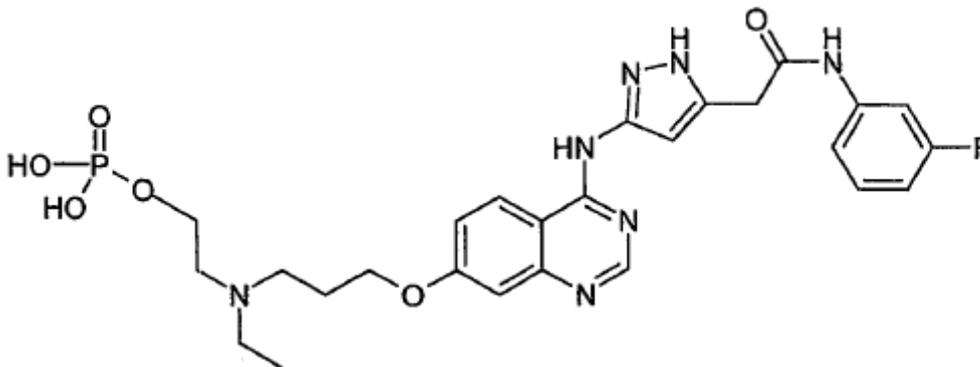
R⁶ y **R⁷** se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, y C₁₋₄ alcoxi;

R⁸ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

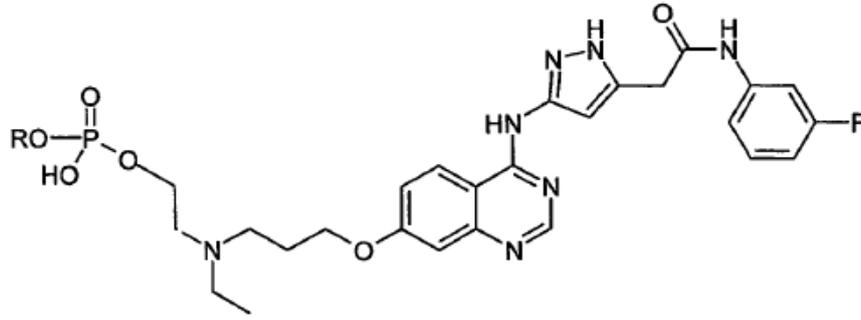
20 a partir de un compuesto de fórmula (II) como se describe en esta memoria, proceso que comprende los pasos de:

- (1) añadir un ácido adecuado a una solución de un compuesto de fórmula (II) como se define en esta memoria;
- (2) ajustar el pH a un valor comprendido dentro del intervalo de pH 4,5 a 5,5; y después de ello, en caso necesario o si se desea
- 25 (3) convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un proceso para la preparación de AZD1152 (fórmula (IA))



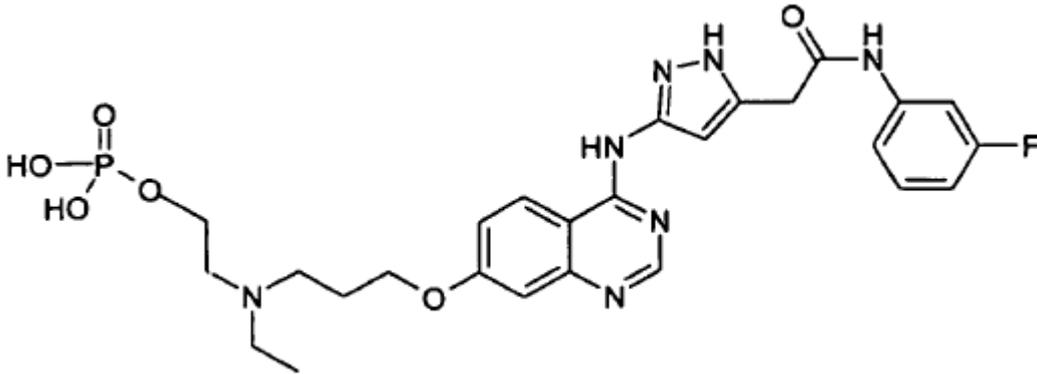
a partir de un compuesto de fórmula (IIA)



fórmula (IIA)

en la cual R es terc-butilo;
proceso que comprende los pasos de:

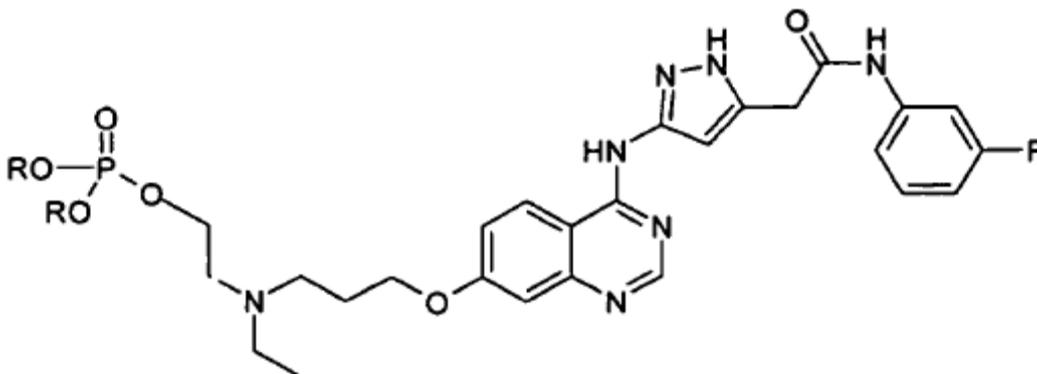
5. (1) añadir un ácido adecuado a una solución de un compuesto de fórmula (IA); y
(2) ajustar el pH de la mixtura resultante a pH 4,5 a 5,5; y luego opcionalmente
(3) formar una sal farmacéuticamente aceptable de AZD1152.
5. Un proceso para la preparación de AZD1152 (fórmula (IA))



fórmula (IA)

10

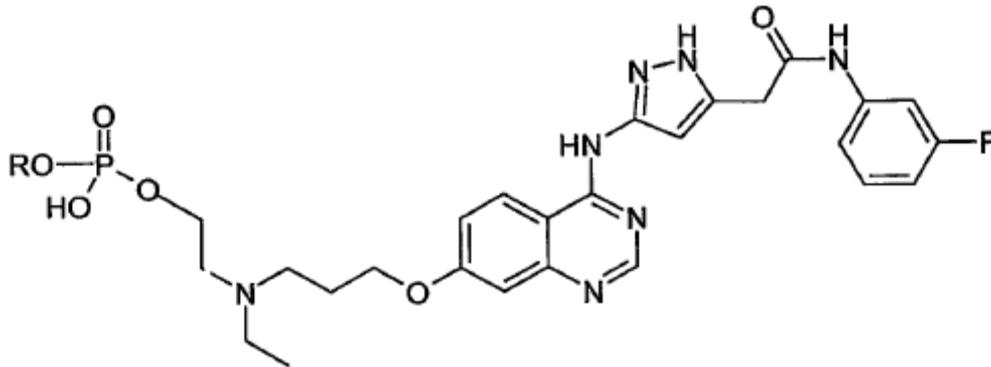
a partir de un compuesto de fórmula (IIIA)



fórmula (IIIA)

en donde el proceso comprende los pasos de:

(i) ajustar el pH de una solución de un compuesto de fórmula (IIIA), en donde R es terc-butilo, a pH 5 a 6,5 a una temperatura de -10°C a la temperatura ambiente para formar un compuesto de fórmula (IIA):



5

fórmula (IIA)

(ii) añadir un ácido adecuado a una solución de un compuesto de fórmula (IIA);

10 (iii) ajustar el pH de la mezcla resultante a pH 4,5 a 5,5 para formar AZD1152 (fórmula (IA));
y luego, opcionalmente, formar una sal farmacéuticamente aceptable de AZD1152.

6. Un compuesto de fórmula (II) como se define en la reivindicación 1.

7. Un compuesto de fórmula (IIA) como se define en la reivindicación 2.

15